

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 02 SEP 2004

WIPO

PCT

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0302174

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

RICHTER Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest,

Magyarországon

2003. 07. 10. napján 26119/03 iktatószám alatt,

Eljárás királisan tiszta N-(transz-4-izopropil-ciklohexilkarbonil)-D-fenilalanin (Nateglinid)
és kristálmódosulatainak előállítására

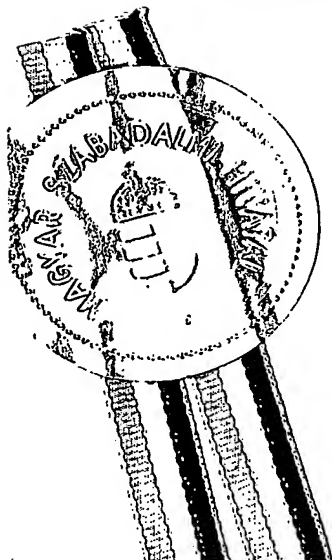
című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben
megegyezik.

Budapest, 2004. év 07. hó 23. napján

A kiadmány hitelül: Szábo Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



P 0 3 0 2 1 7 4

ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

SZOLGÁLATI TALÁLMA NY

Eljárás királisan tiszta N-(transz-4-izopropil-ciklohexilkarbonil)-D-fenilalanin
(Nateglinid) és kristálymódosulatainak előállítására

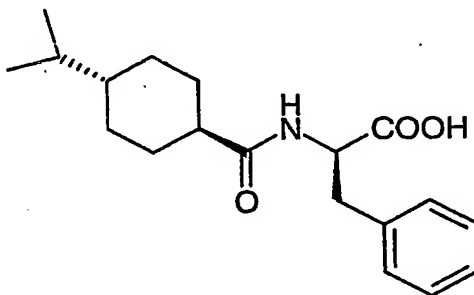
Bejelentő: Richter Gedeon Rt., Budapest

Feltalálók:

Dr. Gazdag Mária	5 %
Dr. Gizur Tibor	60 %
dr. Hegedűs Béla	5 %
Szemző Attila	15 %
Tárkányi Gábor	5 %
Törley József	5 %
Zsoldos Zoltánné Babják Mónika	5 %

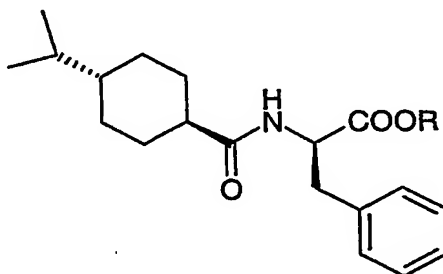
Bejelentés napja: 2003. július

A találmány tárgya „G” kristálmódosulatú, I. képletű N-(transz-4-izopropil-ciklohexánkarbonil)-D-fenilalanin (nateglinid) és előállítási eljárása, továbbá eljárás „H” kristálmódosulatú nateglinid előállítására alacsonyabb olvadáspontú módosulatokból és eljárás királisan tiszta nateglinid



I.

előállítására a II. képletű vegyület



II.

ahol R jelentése: rövid szénláncú (C_1-C_4) alkil csoport vagy hidrogén atom;

lúgos kezelése majd a kapott alkáli sóból sav célszerű hozzáadással történő felszabadítás útján.

Ismert, hogy a Nateglinid a kettes típusú diabetesz kezelésére szolgáló készítmény hatóanyaga (J. Med. Chem. 32 1436 (1989)). A termék és két kristálmódosulatának (instabil „B” forma (op. 127-129 °C) és a stabil „H” forma (op. 139 °C)) előállítási eljárása a szakirodalomból ismert.

A J. Med. Chem. 32 1436 (1989) szerinti leírás a 127-129 °C olvadáspontú „B” kristályforma előállítását ismerteti. A reakció során mindig ez a termék keletkezik.

Az US 5 488 150 sz. találmányi bejelentésben a szerzők ismertetik a „H” módosulat előállítását az instabil „B” módosulatból. Az átalakítást vizes szerves oldószerekben (aceton, acetonitril, alkoholok) 24 órán keresztül történő kevertetéssel végzik. Ennek az eljárásnak az a hátránya, hogy a kiszerelt készítményben található, stabil „H” módosulatot külön műveletben állítják elő, hosszú műveleti idő alatt, továbbá a „B” módosulat nehezen szűrhető, ami ipari eljárás esetén súlyos hátrányt jelent. Ezenfelül a vizes rendszer alkalmazása megnehezíti a szerves oldószer regenerálását.

A J. Med. Chem. 32 1436 (1989) szerint, valamint az US 4 816 484 számú szabadalmi leírás alapján a terméket nateglinid-metil-észter lúgos hidrolízisével, majd a kapott alkáli sóból ásványi savval történő felszabadítással állítják elő. Az előbb ismertetett eljárások nem említik a kapott termék királis tisztaságát, mely az enantiomerek eltérő biológiai hatása miatt rendkívül lényeges lehet és emiatt törekedni kell a végtermékben ezen szennyező minimalizálására.

A kémiai irodalomból ismert tény, hogy az α -aminosavak, illetve a dipeptidek királis szénatomja lúgos közegben kisebb-nagyobb mértékben racemizációra hajlamos. E racemizációra való hajlamuk olyan nagy, hogy még az igen gyengén bázikus bárium-hidroxiddal [Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem. 33 173 (1901)], illetve a kalcium-hidroxiddal is bekövetkezik. A fenti folyamat okozza a nateglinid végtermék enantiomer szennyeződését is.

Az US 4 816 484 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljárást reprodukálva a termékben 0,2-0,3% enantiomer szennyezést mértünk, mely ma már nem felel meg a gyógyszer hatóanyagok tisztaságára vonatkozó szigorú gyógyszerkönyvi követelményeknek, illetve hatásági előírásoknak és minőségi irányelveknek, melyek szerint a királis szennyezés mennyisége maximum 0,1 % lehet. Ezért a fenti eljárással előállított termék további tisztításra szorul, melyet azonban csak többszöri, nagyon híg oldatból történő átkristályosítással és igen alacsony (10-20%) hozammal tudtunk elvégezni.

Egy lehetséges másik tisztítási mód az enantiomer szennyezőre számított királis segédanyag alkalmazása. Ez utóbbi azonban jelentős költség és műveleti idő növekedéssel járna, ezért ipari szintézis esetén nem érdemes alkalmazni.

A találmány célja tehát egy olyan eljárás kidolgozása, amely ipari méretben is alkalmas királisan tiszta nateglinid előállítására magas hozammal és rövid reakcióidő alatt, továbbá a gyógyszerkészítményhez szükséges „H” kristályforma előállítására, vagy ennek más módosulatokból történő előállítására.

Kísérleteink során meglepő módon tapasztaltuk, hogy ha a nateglinid sójából történő felszabadítását vízzel elegyedő szerves oldószerben, 20 °C alatt végezzük, akkor egy új, az irodalomból eddig nem ismert, 100-109 °C olvadáspontú kristálmódosulat („G” módosulat) keletkezik, amely az eddig ismert módosulatoknál kedvezőbb szűrési tulajdonsággal rendelkezik.

A fenti „G” módosulatot vizes szerves oldószer alkalmazása nélkül átalakíthatjuk „H” kristályformájú terméké alkánokban vagy cikloalkánokban, pl. n-hexánban vagy n-heptánban történő forralással.

Kísérleteink során meglepő módon tapasztaltuk továbbá, hogy ha a nateglinid-alkil-észter lúgos hidrolízise végén keletkezett alkáli sóból, vagy enantiomer szennyeződést tartalmazó nateglinid alkáli sójából a terméket nem egy lépésben szabadítjuk fel ekvivalens mennyiségű ásványi savval, hanem a savas felszabadítást két részletben történő sav hozzáadással végezzük oly módon, hogy először ekvimolárisnál kevesebb savat adagolunk, majd a keletkező nateglinid és alkáli sójának keverékét izoláljuk, akkor az így kapott keverékhez további ásványi savat adva, királisan tiszta, enantiomer szennyezőt nem tartalmazó nateglinidet tudunk előállítani. A nateglinid sójából történő felszabadítása során, a hőmérséklettől függően különböző kristálmódosulatot tudunk előállítani.

Meglepő módon tehát, egy anyag alkáli sójának oldatához ásványi savat adva nem azzal ekvivalens mennyiségű sav, hanem sav-só keverék válik ki. Ugyancsak meglepő az is, hogy az enantiomer szennyezőt tartalmazó nateglinid-sóból akirális sav alkalmazásával, királis segédanyag hozzáadása nélkül, tiszta, enantiomer szennyezőt nem tartalmazó terméket tudunk felszabadítani. A fenti

eljárással tehát elkerülhető az igen bonyolult, költséges, többször ismétlendő nagyon híg oldatból történő átkristályosítás, amely nem is minden esetben eredményezett megfelelő királis tisztaságú terméket.

Kísérleteink során sikerült továbbá az enantiomer szennyeződést tartalmazó nateglinid tisztítása is oly módon, hogy az enantiomer szennyeződést tartalmazó termékhez lúgot adva, a kapott sóból a terméket nem egy lépésben szabadítjuk fel ekvivalens mennyiségű ásványi savval, hanem a savas felszabadítást két részletben történő sav hozzáadással végezzük úgy, hogy először ekvimolárisnál kevesebb savat adagolunk, majd a keletkező nateglinid és alkáli sójának keverékét izoláljuk, és az így kapott keverékhez további ásványi savat adva, királisan tiszta nateglinidet tudunk előállítani.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás I. képletű vegyület (nateglinid) kristálmódosulatainak előállítására a II. képletű vegyület lúgos kezelése után kapott termék alkáli sójából való felszabadításával oly módon, hogy a savas felszabadítást szobahőmérséklet alatt végezzük, előnyösen $0\text{ }^{\circ}\text{C} - 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérséklet tartományban, így a nateglinid „G” kristály módosulatát kapjuk, illetve a savas felszabadítást szobahőmérséklet felett végezve, előnyösen $65\text{ }^{\circ}\text{C} - 70\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérséklet tartományban, a nateglinid „H” kristály módosulatát kapjuk. A találmány tárgya az irodalomból eddig nem ismert „G” kristálmódosulatú nateglinid is.

A találmány további tárgya eljárás királisan tiszta I. képletű vegyület (nateglinid) előállítására a II. képletű vegyület lúgos kezelése után kapott termék alkáli sójából való felszabadításával oly módon, hogy a felszabadítást ekvivalens mennyiségű ásványi sav több részletben, előnyösen két részletben történő adagolásával végezzük (szelektív kicsapás), azaz először ekvimolárisnál kevesebb savat adagolunk és a keletkező nateglinid és alkáli sójának keverékét izoláljuk, majd az így kapott keverékhez további ásványi savat adva, királisan tiszta nateglinidet állítunk elő.

Ugyancsak tárgya a találmánynak az alacsonyabb olvadáspontú módosulatok átalakítása stabil „H” kristályformába.

A találmány szerinti eljárásban célszerűen úgy járunk el, hogy nateglinid-metilésztert vizes alkanolban 1-1,5 ekvivalens alkáli-hidroxiddal, előnyösen 1,2 ekvivalens nátrium-hidroxiddal 15-30 °C-on hidrolizáljuk, majd a kapott alkáli sót tartalmazó oldatot először a bázis feleslegre és 0,4-0,6 ekvivalensnyi észterre számított ásványi savval kezeljük. Az így nyert nateglinid és alkáli sójának keverékét szűrőssel izoláljuk, majd feloldjuk és megfelelő hőmérsékletre melegítjük, - a stabil "H" forma előállításánál 65-70 °C-ra - majd ezen a hőmérsékleten végezzük a vizes ásványi savval történő savfelszabadítást. A kivált terméket szűrőssel izoláljuk, és 50-60 °C-on szárítjuk.

Abban az esetben, ha az irodalomból eddig nem ismert, „G” módosulatot állítjuk elő, a sav felszabadítást 20 °C alatt végezzük, a szárítást pedig 30-35 °C-on. Az irodalomból ismert "B" módosulat előállításánál a savanyítást 30-35 °C-on végezzük, a szárítást 40-45 °C-on.

Az alacsonyabb olvadáspontú módosulatokat vizes oldószer alkalmazása nélkül, alkánokban, cikloalkánokban, pl. n-hexánban, vagy n-heptánban rövid ideig történő forralással alakítjuk át stabil "H" kristály módosulatú terméké.

Az eljárás során alkalmazott lúg lehet alkálifém-hidroxid, előnyösen nátrium-, kálium-, vagy lítium-hidroxid, legelőnyösebben nátrium-hidroxid.

Az eljárás során alkalmazott ásványi sav lehet sósav, kénsav, előnyösen sósav.

A királisan szennyezett termék tisztítását oly módon végezzük, hogy ekvivalens mennyiségű alkáli-hidroxidot adunk hozzá, metanolban feloldjuk, majd a fent leírt szelektív kicsapást alkalmazzuk.

A találmány szerinti termék királis tisztasága nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) és NMR spektroszkópiás módszerrel gyorsan, egyszerűen és pontosan meghatározható. Az általunk kidolgozott módszer szerint a végterméket alkalmas oldószerkelegetben feloldva (CCl_4 : CD_2Cl_2 =5:7 térfogatarányban), annak ^1H -NMR spektrumát az alábbiakban megadott módon

felvéve a végtermék enantiomer aránya külső királis segédanyag hozzáadása nélkül megállapítható, a végtermék enantiomerek $^1\text{H-NMR}$ jeleinek enantiomer-önfelismerés okozta elkülönülése miatt.

A találmány szerinti eljárás előnye, hogy egyszerű módon, többszöri tisztítási művelet nélkül, jó hozammal királisan tiszta termék és tetszés szerinti módosulat állítható elő, továbbá a sav felszabadítás hőmérsékletének változtatásával egy új kristálmódosulat, a kedvező szűrési tulajdonságú „G” módosulat is előállítható. Ezen túlmenően, az alacsony olvadáspontú módosulatok „H” módosulattá való alakításához nem alkalmazunk vizes-szerves oldószer elegyet, így a szerves oldószer regenerálása egyszerűen megoldható.

A mellékelt (1.-4.) ábrák a különböző kristálmódosulatok részletes bemutatására szolgálnak:

- Az 1. ábrán látható a találmány szerinti nateglinid G-kristálmódosulatának Raman spektruma;
- a 2. ábrán látható a találmány szerinti nateglinid G-kristálmódosulatának IR spektruma;
- a 3. ábrán láthatóak a nateglinid H-, B-, és G-kristálmódosulatainak IR spektrumai (az ábrán a módosulatokat 1. 2. és 3. számmal jelölve);
- a 4. ábrán láthatóak a nateglinid H-, B-, és G-kristálmódosulatainak Raman spektrumai (az ábrán a módosulatokat 1. 2. és 3. számmal jelölve).

Az alábbiakban megadjuk a módosulatok spektroszkópai leírását, aláhúzással jelölve az intenzív sávokat (cm^{-1}):

Nateglinid H-módosulat:

IR: 3315, 3065, 3031 2926, 2861, 1714, 1650, 1541, 1446, 1425, 1292, 1214, 1187, 934, 756, 742, 700, 558

Raman: 3059, 2935, 2902, 2862, 2844, 1652, 1606, 1587, 1463, 1443, 1337, 1310, 1208, 1158, 1080, 1004, 950, 884, 828, 811, 794, 748, 623, 494, 408, 263

Nateglinid B-módosulat:

IR: 3313, 3064, 3028, 2934, 2858, 1732, 1706, 1648, 1536, 1446, 1386,
1298, 1217, 1178, 1078, 934, 755, 702, 569, 498

Raman: 3055, 3040, 2936, 2903, 2866, 1735, 1650, 1606, 1586, 1462,
1442, 1333, 1209, 1158, 1081, 1004, 911, 880, 832, 805, 750, 732, 623, 577, 499,
474, 268

Nateglinid G-módosulat:

IR: 3313, 3064, 3031, 2934, 2856, 1763, 1735, 1648, 1614, 1533, 1448,
1386, 1368, 1216, 1180, 1113, 1081, 934, 750, 700, 574, 491

Raman: 3057, 2938, 2868, 1762, 1710, 1651, 1606, 1586, 1462, 1442,
1339, 1207, 1182, 1158, 1085, 1004, 949, 885, 822, 793,

A királis tisztaság mérését az alábbi HPLC módszerrel végezzük:

Oszlop: CHIRALCEL OD-RH 150x4,6 mm, 5 μ l

Eluens: 0,1 M K-hexafluoro-foszfát puffer : metanol= 30:70

Áramlási sebesség: 0,3 ml/perc

Hőmérséklet: 40 °C

Detektálás: 214 nm

Injektált térfogat: 20 μ l

Mintaoldat készítés: A vizsgálandó mintából az eluensben oldva 1 mg / 5 ml koncentrációjú oldatot készítünk.

Az enantiomerarány mérését az alábbi ^1H -NMR módszerrel mérjük:

Mérési frekvencia: 500 MHz

Oldószer: CCl_4 : CD_2Cl_2 = 7:5 v/v

Referens: $\delta_{\text{CD}_2\text{Cl}_2}$ =5,32 ppm

Hőmérséklet: 21,5 C°

Mérési körülmények: 22 mg végterméket 1,3 ml fenti oldószerben oldunk, ebből 0,7 ml-t kivéve szűrés nélkül mérünk. 4,8 ppm-nél 10 db-es CW lecsatolást alkalmazunk. Az enantiomer arányt a 3,08-3,17 ppm között elhelyezkedő jelcsoporton dekonvolúciós módszerrel meghatározzuk.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon mutatjuk be:

1. példa: Királisan tiszta „G” kristálmódosulatú nateglinid előállítása

Egy 1l-es négynyakú lombikot felszerelünk lengőlapátos keverővel, hűtővel, hőmérővel és csepegtető tölcserrel. Bemérünk 200 g (250 ml) metanolt és 33,1 g (0,1 mól) nateglinid-metil-észtert. A kapott szuszpenzióhoz hideg vizes hűtés alkalmazásával 20-25 °C között hozzácsepegtetjük 4,8 g (0,12 mól) nátrium-hidroxid 110 ml vízzel készített oldatát. Az elegyet 4 órán át kevertetjük 20-25 °C között. A szuszpenzió ez idő alatt oldattá válik. Az észter elreagálása után az oldatból a kevés szilárd maradékot kiszűrjük, majd a szűrlethez 10-15 C°-on 6,9 g (5,85 ml; 0,07 mól) cc. sósav 5,5 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük. A kapott sűrű szuszpenziót félórán át kevertetjük 13-18 C°-on, majd szűrjük. A kiszűrt anyagot 43 g (50 ml) metanol-víz 2:1 térfogatarányú elegyével (26,3 g metanol, 16,7 g víz), majd 200 ml vízzel mossuk. A nedves anyagot 514 g (650 ml) metanolban 25-30 C°-on feloldjuk, majd 15-20 C°-ra hűtve 5,5 g, (4,7 ml; 0,056 mól) cc. sósav 5 ml vízzel készült oldatát adagoljuk hozzá oly módon, hogy adagolás után az oldat pH-ja 2-3 között legyen. Tíz perc utókeverés után 750 ml 5 C°-os vizet adunk hozzá, majd 20 percig kevertetjük a kivált szuszpenziót. A terméket kiszűrjük, majd 200 ml vízzel mossuk.

Infralámpa alatt 30-35 °C-on szárítjuk.

Termelés: 26,3 g (94,4%) G-kristálmódosulatú nateglinid

Olvadáspont: 100-109 °C

Enantiomer szennyezés (az említett HPLC-s módszerrel) nem mutatható ki.

Összes egyéb szennyezés mennyisége 0,1 % alatt.

2. példa: : Királisan tiszta, „H” kristálymódosulatú nateglinid előállítása

Egy 1l-es négynyakú lombikot felszerelünk lengőlapátos keverővel, hűtővel, hőmérővel és csepegtető tölcserrel. Bemérünk 200 g (250 ml) metanolt és 33,1 g (0,1 mól) nateglinid-metil-észtert. A kapott szuszpenzióhoz hideg vizes hűtés alkalmazásával 20-25 °C között hozzácsepegtetjük 4,8 g (0,12 mól) nátrium-hidroxid 110 ml vízzel készített oldatát. Az elegyet 4 órán át kevertetjük 20-25 °C között. A szuszpenzió ez idő alatt oldattá válik. Az észter elreagálása után az oldatból a kevés szilárd maradékot kiszűrjük, majd a szűrlethez 10-15 C°-on 6,9 g (5,85 ml; 0,07 mól) cc. sósav 5,5 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük. A kapott sűrű szuszpenziót fél órán át kevertetjük 13-18 C°-on, majd szűrjük. A kiszűrt anyagot 43 g (50 ml) metanol-víz 2:1 térfogatarányú elegyével (26,3 g metanol, 16,7 g víz), majd 200 ml vízzel mossuk. A nedves anyagot 514 g (650 ml) metanolban 50-60 C°-on feloldjuk, majd ezen a hőfokon 5,5 g (4,7 ml; 0,056 mól) cc. sósav 5 ml vízzel készült oldatát adagoljuk hozzá oly módon, hogy adagolás után az oldat pH-ja 2-3 között legyen. Tíz perc utókeverés után 750 ml vizet adunk hozzá a fenti hőfokon, majd 20 percig kevertetjük a kivált szuszpenziót a fenti hőfokon. A terméket kiszűrjük, majd 200 ml vízzel mossuk.

Infralámpa alatt 60-70 °C-on szárítjuk.

Termelés: 26,3 g (94,4%) H-kristály módosulatú nateglinid

Olvadáspont: 138-139 °C

Enantiomer szennyezés (az említett HPLC-s módszerrel) nem mutatható ki.

Összes egyéb szennyezés mennyisége 0,1 % alatt.

3. példa: Királisan tiszta, „H” kristálymódosulatú nateglinid előállítása G-módosulaton keresztül

Egy 1l-es négynyakú lombikot felszerelünk lengőlapátos keverővel, hűtővel, hőmérővel és csepegtető tölcserrel. Bemérünk 200 g (250 ml) metanolt és 33,1 g (0,1 mól) nateglinid-metil-észtert. A kapott szuszpenzióhoz hideg vizes hűtés alkalmazásával 20-25 °C között hozzácsepegtetjük 4,8 g (0,12 mól) nátrium-hidroxid 110 ml vízzel készített oldatát. Az elegyet 4 órán át kevertetjük 20-25 °C

között. A szuszpenzió ez idő alatt oldattá válik. Az észter elreagálása után az oldatból a kevés szilárd maradékot kiszűrjük, majd a szűrlethez 10-15 °C-on 6,9 g (5,85 ml; 0,07 mól) cc. sósav 5,5 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük. A kapott sűrű szuszpenziót fél órán át kevertetjük 13-18 °C-on, majd szűrjük. A kiszűrt anyagot 43 g (50 ml) metanol-víz 2:1 térfogatarányú elegyével (26,3 g metanol, 16,7 g víz), majd 200 ml vízzel mossuk. A nedves anyagot 514 g (650 ml) metanolban 25-30 °C-on feloldjuk, majd 15-20 °C-ra hűtve 5,5 g, 4,7 ml (0,056 mól) cc. sósav 5 ml vízzel készült oldatát adagoljuk hozzá oly módon, hogy adagolás után az oldat pH-ja 2-3 között legyen. Tíz perc utókeverés után 750 ml vizet adunk hozzá a fenti hőfokon, majd 20 percig kevertetjük a kivált szuszpenziót. A G módosulatú nateglinid kristályokat kiszűrjük, majd 200 ml vízzel mossuk.

A nuccsnedves anyagot gömblombikba tesszük és 513 g (750 ml) n-heptánnal 1,5 órán át forraljuk keverés közben. A szuszpenziót 20-25 °C-ra hűtjük és 20 percig ezen a hőfokon kevertetjük. A terméket szűrjük és 2 x 68 g; 2 x 100 ml n-heptánnal mossuk. Infralámpa alatt 50 °C-on szárítjuk.

Termelés: 25,68 g (80,9 %) H-kristály módosulatú nateglinid

Olvadáspont: 139-140 °C

Enantiomer szennyezés (az említett HPLC-s módszerrel) nem mutatható ki.

Összes egyéb szennyezés mennyisége 0,1 % alatt.

4. példa: Enantiomer szennyezőt tartalmazó nateglinid tisztítása

Feloldunk 6,34 g (0,02 mól) 98%-os királis tisztaságú nateglinidet 50 ml metanolban. Hozzáadjuk 0,8 g (0,02 mól) nátrium-hidroxid 22 ml vízzel készült oldatát. A kapott oldathoz 10-15 °C-on 0,83 ml cc.sósav és 1 ml víz elegyét csepegtetjük. Harminc perc keverés után a kivált anyagot kiszűrjük, 25 ml metanol-víz 2:1 térfogat arányú eleggyel, majd 50 ml vízzel mossuk. A nedves anyagot feloldjuk 130 ml metanolban és 0,83 ml cc.sósav és 1 ml víz elegyét adagoljuk hozzá. Tíz perc kevertetés után 150 ml vizet adunk hozzá, majd 20 percig tovább kevertetjük. A terméket szűrjük, vízzel mossuk. Szuszpendáljuk 100

ml n-heptánban, majd másfél órán át forraljuk. Lehűtés után szűrjük. 50 °C-on szárítjuk.

Termelés: 4,2 g (66,4 %)

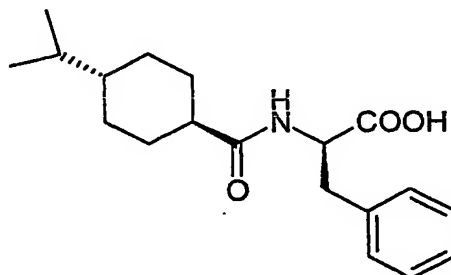
Olvadáspont: 139-140 C°

Enantiomer szennyezés (az említett HPLC-s módszerrel) nem mutatható ki.

Összes egyéb szennyezés mennyisége 0,1 % alatt.

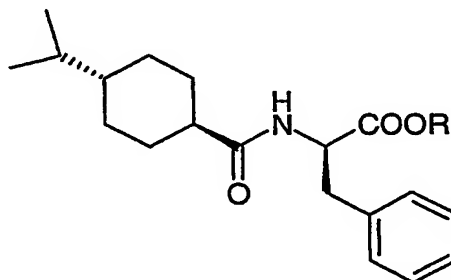
Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás I. képletű N-(transz-4-izopropil-ciklohexilkarbonil)-D-fenilalanin (nateglinid)



I.

„G” kristálmódosulatának előállítására, a II. képletű



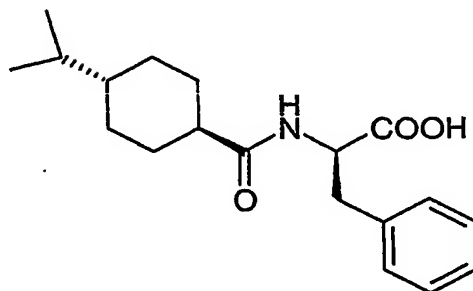
II.

ahol R jelentése: rövid szénláncú (C_1 - C_4) alkil csoport, vagy hidrogén atom

vegyület lúgos kezelése majd a kapott alkáli sóból savval való felszabadítás útján azzal jellemezve, hogy a savas felszabadítást szobahőmérséklet alatti hőmérséklet tartományban végezzük, előnyösen 0°C - 20°C hőmérséklet tartományban.

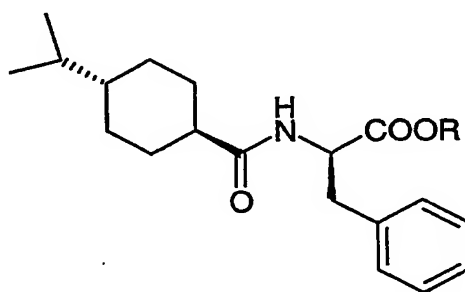
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az eljárás során vízzel elegyedő szerves oldószert alkalmazunk, előnyösen vizes metanolt, még előnyösebben 20-50 térfogatszázalék vizet tartalmazó metanolt.

3. Eljárás I. képletű N-(transz-4-izopropil-ciklohexilkarbonil)-D-fenilalanin (nateglinid)



I.

„H” kristálmódosulatának előállítására, a II. képletű



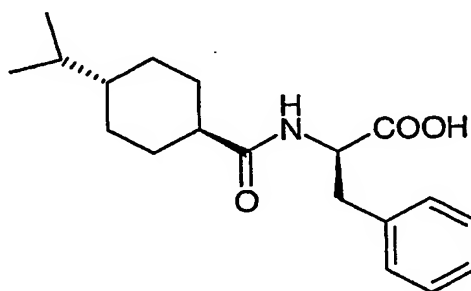
II.

ahol R jelentése: rövid szénláncú (C_1 - C_4) alkil csoport, vagy hidrogén atom

vegyület lúgos kezelése majd a kapott alkáli sóból savval való felszabadítás útján, azzal jellemezve, hogy a savas felszabadítást szobahőmérséklet felett végezzük, előnyösen 65-70°C hőmérséklet tartományban.

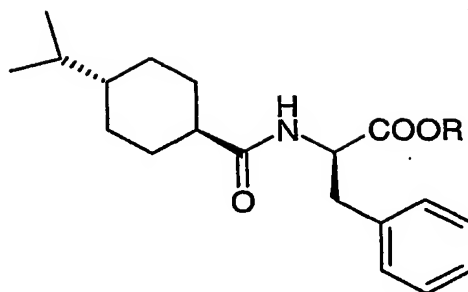
4. A 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az eljárás során vízzel elegyedő szerves oldószert alkalmazunk, előnyösen vizes metanolt, még előnyösebben 20-50 térfogatszázalék vizet tartalmazó metanolt.

5. Nateglinid „G” módosulatú kristályai, azzal jellemezve, hogy
- (a) olvadáspontja: 100-109°C
 - (b) IR spektrumán az intenzívebb sávok helye cm^{-1} -ben: 1763, 1735, 1614, 1533, 1180, 750, 574 és 491;
 - (c) Raman spektrumán az intenzívebb sávok helye cm^{-1} -ben: 1762, 1710, 1182, 822.
6. Eljárás "H" kristálmódosulatú nateglinid előállítására azzal jellemezve, hogy az alacsonyabb olvadáspontú módosulatot, illetve módosulatok keverékét alkánokban, előnyösen n-hexánban, vagy n-heptánban rövid ideig történő forralással alakítjuk át a stabil „H” formájú terméké.
7. A 6. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy „G” kristálmódosulatú nateglinidből indulunk ki.
8. Eljárás királisan tiszta I. képletű N-(transz-4-izopropil-ciklohexilkarbonil)-D-fenilalanin (nateglinid)



I.

előállítására, a II. képletű

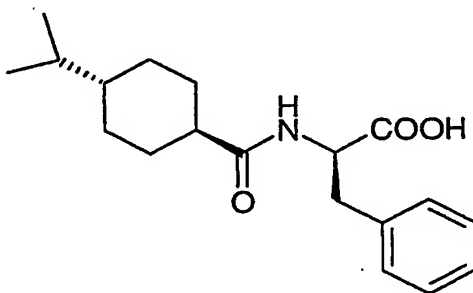


II.

ahol R jelentése: rövid szénláncú (C_1-C_4) alkil csoport, vagy hidrogén atom

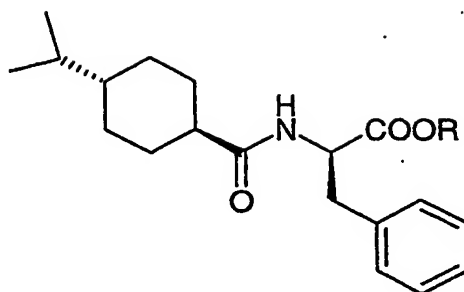
vegyület lúgos kezelése majd a kapott alkáli sóból ásványi savval való felszabadítás útján azzal jellemezve, hogy a savas felszabadítást két részletben történő sav hozzáadással végezzük oly módon, hogy először ekvimolárisnál kevesebb savat adagolunk és a keletkező nateglinid és alkáli sójának keverékét izoláljuk, majd az így kapott keverékhez további ásványi savat adunk.

9. Az 8. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az eljárás során vízzel elegendő szerves oldószert alkalmazunk, előnyösen vizes metanolt, még előnyösebben 20-50 térfogatszázalék vizet tartalmazó metanolt.
10. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás királisan tiszta I. képletű N-(transz-4-izopropil-ciklohexilkarbonil)-D-fenilalanin (nateglinid)



I.

kristálmódosulatainak előállítására, a II. képletű



II.

ahol R jelentése: rövid szénláncú (C_1-C_4) alkil csoport, vagy hidrogén atom

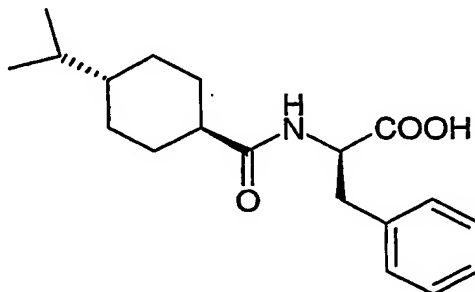
vegyület lúgos kezelése majd a kapott alkáli sóból ásványi savval való felszabadítás útján azzal jellemezve, hogy a savas felszabadítást két részletben történő sav hozzáadással végezzük oly módon, hogy először ekvimolárisnál kevesebb savat adagolunk és a keletkező nateglinid és alkáli sójának keverékét izoláljuk, majd az így kapott keverékhez további ásványi savat adunk.

11. Az 1. 3. vagy 8. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a nateglinid alkáli sójából történő felszabadításához első részletként a bázis feleslegre és 0,4-0,6 ekvivalens II. képletű vegyületre számított savat adagolunk.


 RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYÁR R.T.

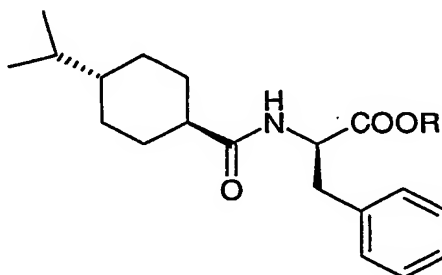
Kivonat

A találmány tárgya „G” kristálmódosulatú, I. képletű N-(transz-4-izopropil-ciklohexánkarbonil)-D-fenilalanin (nateglinid) és előállítási eljárása, továbbá eljárás „H” kristálmódosulatú nateglinid előállítására alacsonyabb olvadáspontú módosulatokból, és eljárás királisan tiszta nateglinid



I.

előállítására a II. képletű vegyület



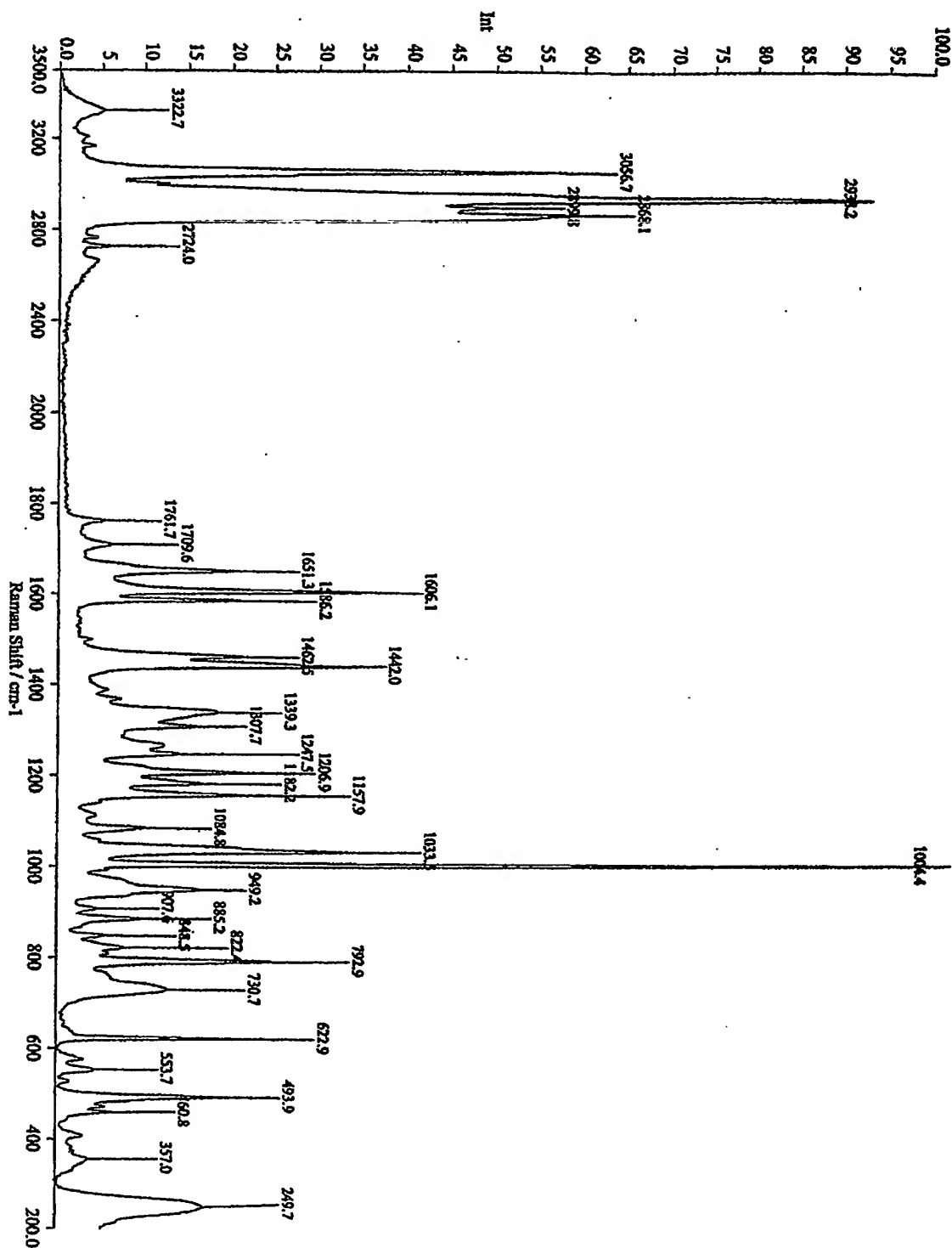
II.

ahol R jelentése: rövid szénláncú (C_1 - C_4) alkil csoport vagy hidrogén atom;

lúgos kezelése majd a kapott alkáli sóból sav célszerű hozzáadással történő felszabadítás útján.

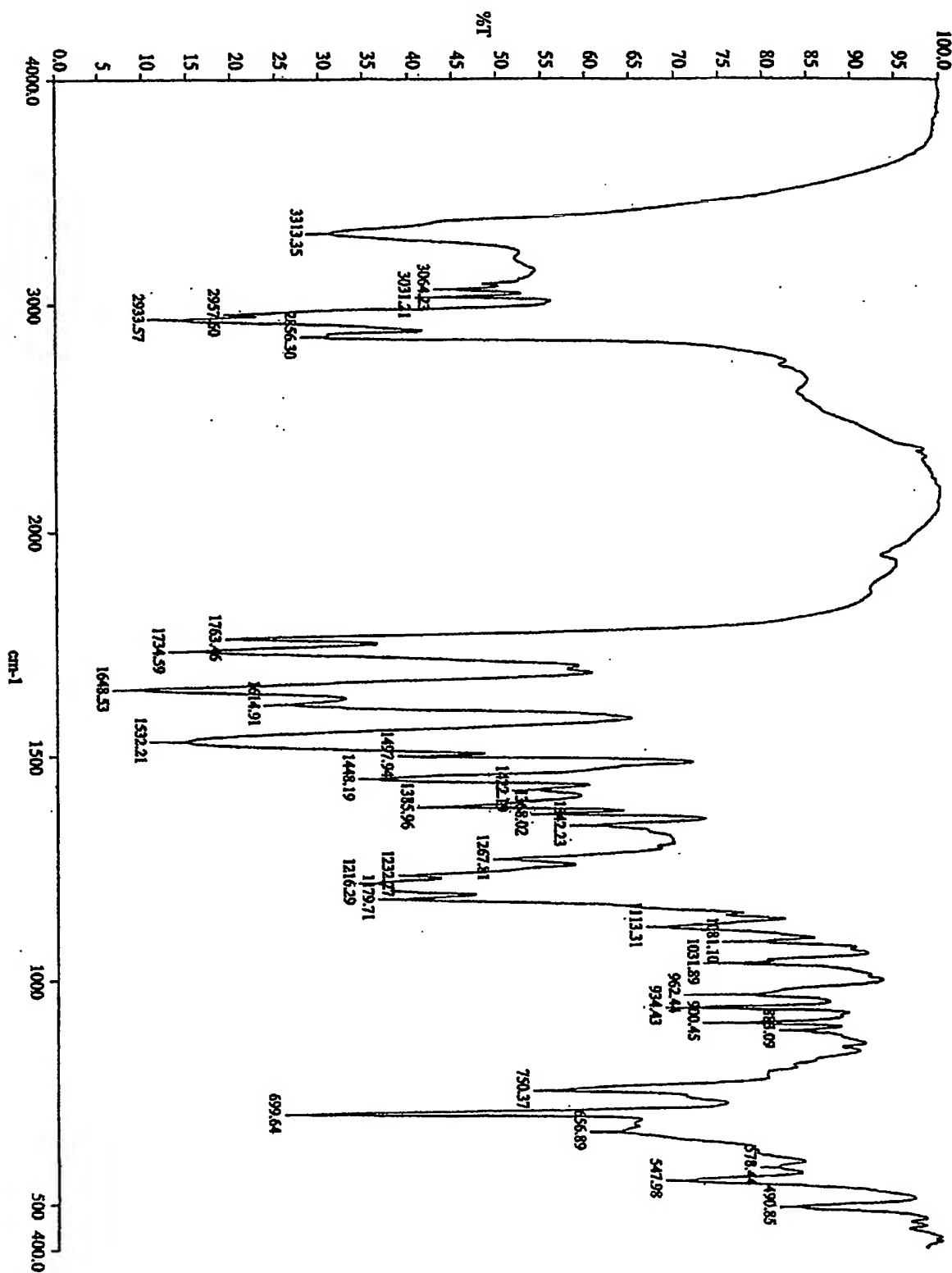
10 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 10

1/4

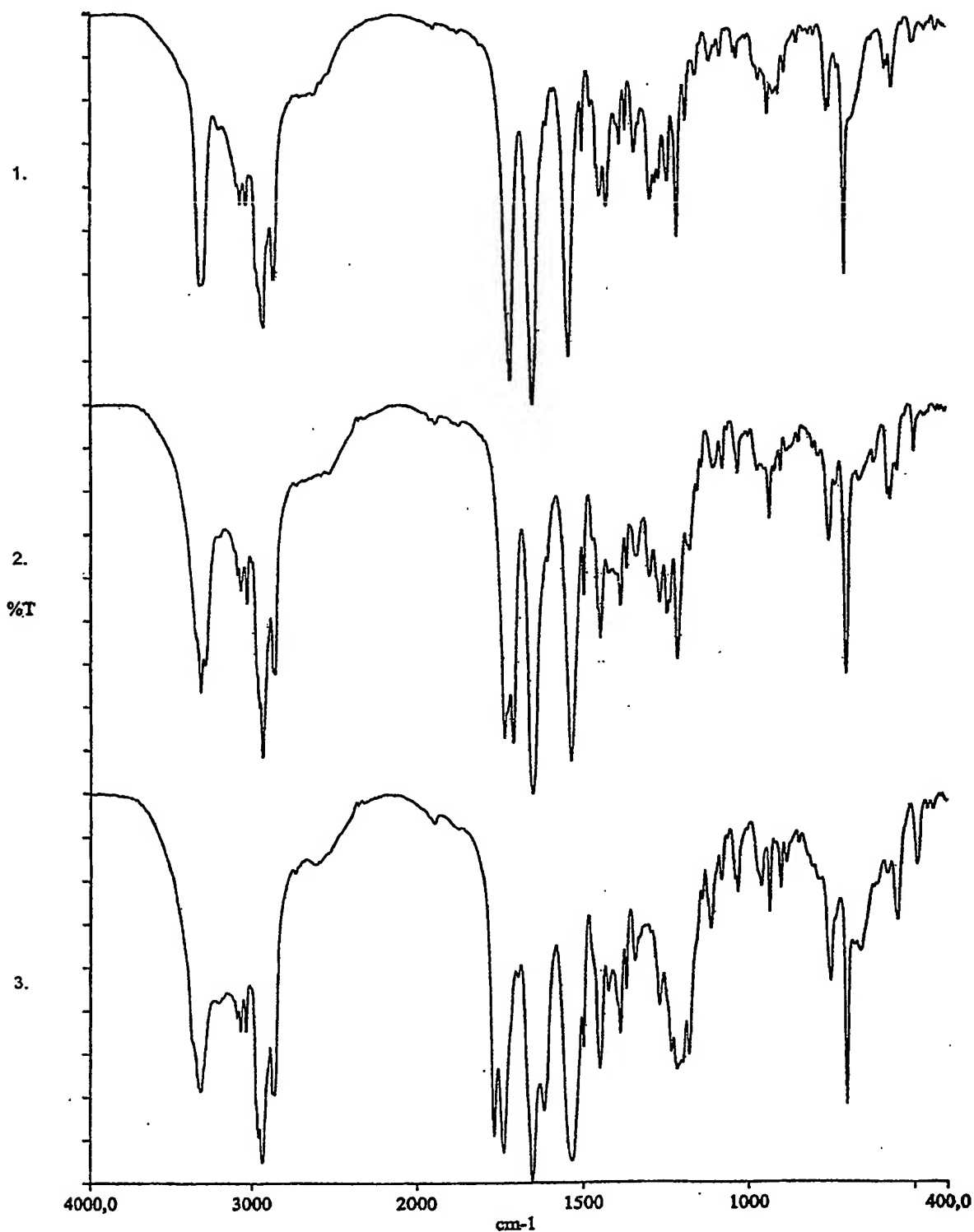


1. ábra

Richter
RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T.



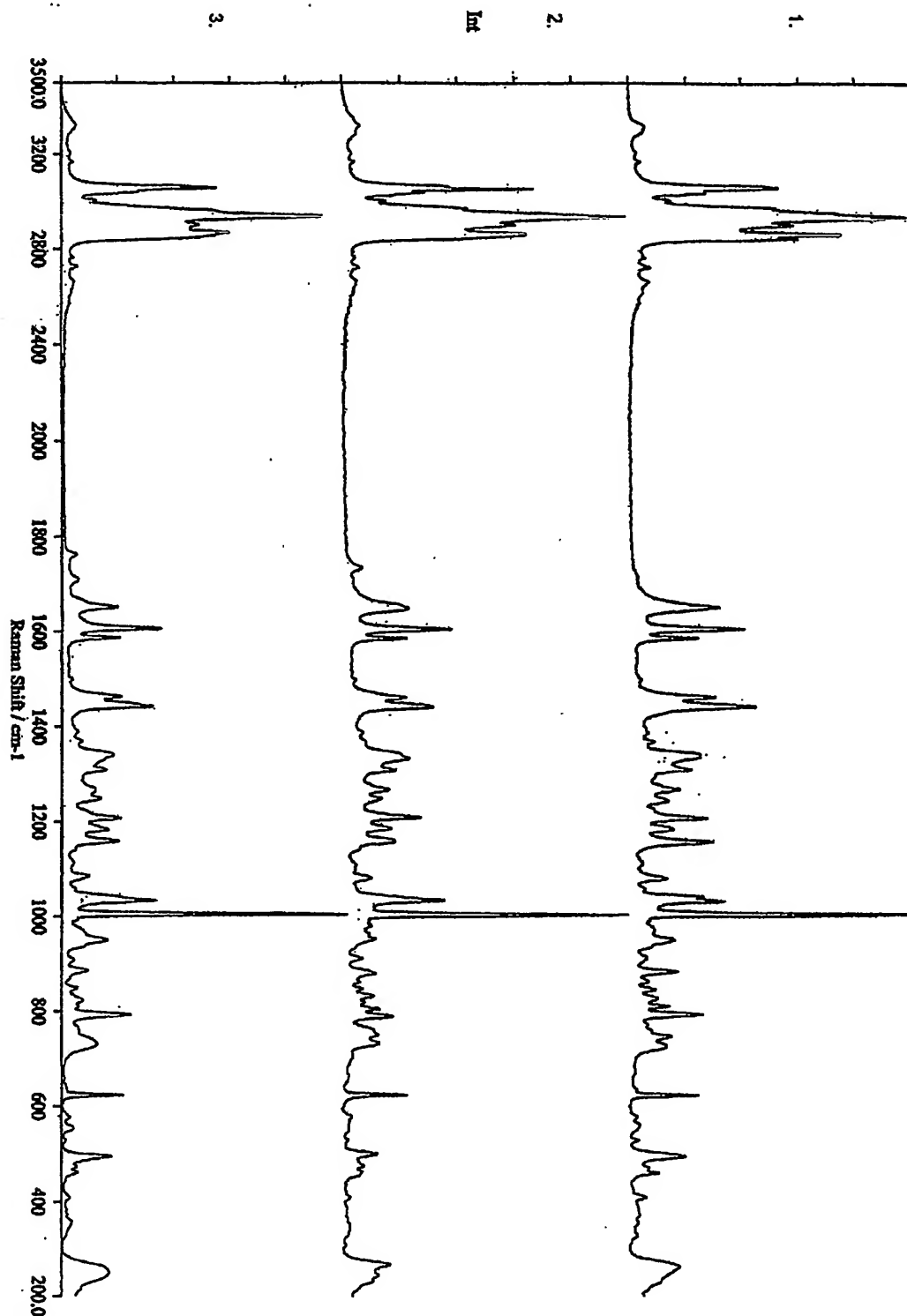
2. ábra



3. ábra

Richter Gedeon Rt.

4/4



4. ábra

Rt
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R.T.